

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 540 871

②1 N° d'enregistrement national :

83 02475

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 243/04; A 61 K 31/55.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 février 1983.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 33 du 17 août 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : *LIPHA, LYONNAISE IN-
DUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE.* — FR.

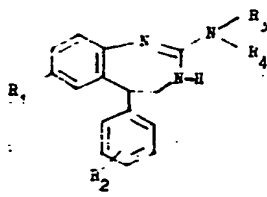
⑦2 Inventeur(s) : Michel Bayssat, Gérard Ferrand et Jean-
Claude Depin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : L'Air liquide.

⑤4 Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3; procédé de préparation et médicaments les contenant.

⑤7 La présente invention concerne des amino-2 phényl-5
benzodiazépines-1,3 représentées par la formule :



roatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier
pouvant être substitué par un groupe alcoyle.

Application de ces composés comme médicaments antidé-
presseurs.

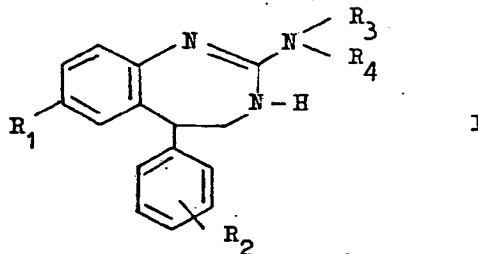
dans laquelle R₁ et R₂ sont l'hydrogène, un atome d'halogène,
un radical alcoyle ou alcoxy, R₂ pouvant occuper l'une quel-
conque des positions possibles sur le noyau aromatique; R₃ est
l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R₄ est l'hydrogène,
un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle,
dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2)
méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbonyl ou cyano ou bien R₃ et
R₄ forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant
de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hété-

FR 2 540 871 - A1

La présente invention concerne de nouvelles amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3, un procédé permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

H.R. RODRIGUEZ et Coll. ont décrit l' amino-2 diméthoxy-7,8 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 [J. Org. Chem. 33, 670, (1968)]. Quelques autres amino-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 non substituées en position-5 ont déjà été décrites dans les brevets américains 3.780.023 et 3.780.024 comme agents antihypertenseurs et dépresseurs du système nerveux central. Enfin des anilino-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 sont décrites dans le brevet américain 3.849.400 et des anilino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 ont été présentées comme agents diurétiques dans la demande de brevet d'invention n° 82.13.605, au nom de la déposante.

Les composés de la présente invention sont représentés par la formule générale I :



20

dans laquelle R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R_2 pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique. R_3 est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R_4 est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbone ou cyano ; ou bien R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle. Lorsque R_4 est le groupe cyano R_3 ne peut être que l'hydrogène. Les termes alcoyle ou alcoxy désignent des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone. Le terme cycloalcoyle est limité à des cycles contenant de 4 à 7 atomes de carbone. Par arylalcoyle ou hétéroarylalcoyle on entend un groupe de formule II.

35

Ar-alk-

II

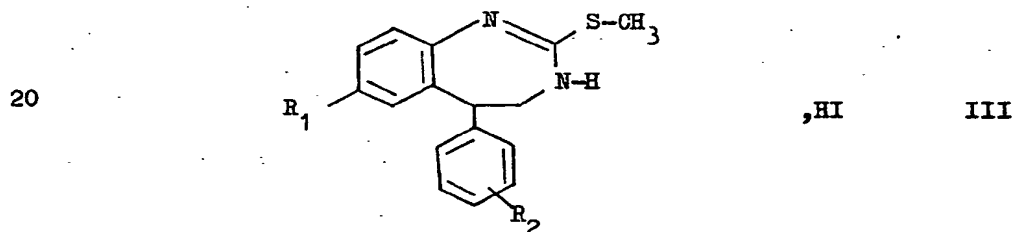
dans laquelle Ar est un noyau benzénique éventuellement mono ou poly-

substitué par un halogène, un groupe alcoyle, alcoxy, nitro ou amino. Ar peut aussi être le groupe pyridyl-2, pyridyl-3, pyridyl-4 ou furyl-2 ; alk- représente le groupe méthylène ou une chaîne éthylène éventuellement substituée par un groupe hydroxy.

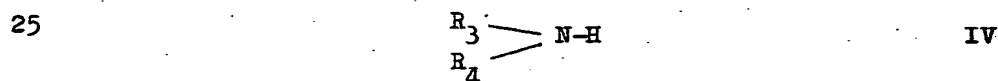
5 Les composés de formule I pour lesquels R_3 est l'hydrogène et R_4 est l'hydrogène ou un radical alcoxycarbonyle constituent une classe de composés particulièrement intéressante.

Les sels pharmaceutiquement acceptables font partie intégrante de l'invention. Ce peuvent être des sels préparés soit à partir
10 d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, soit à partir d'acides organiques comme l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide méthanesulfonique.

15 Les composés de l'invention, à l'exclusion de ceux pour lesquels R_4 représente un groupe alcoxycarbonyle ou cyano sont obtenus par condensation des dérivés de formule générale III



avec une amine de formule générale IV



Dans les formules III et IV, R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les significations données précédemment.

La réaction s'effectue dans un solvant inerte, à des températures comprises entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé. Les solvants ayant donné les meilleurs résultats sont les alcanols et les nitriles de bas poids moléculaire et le N, N-diméthylformamide. L'utilisation de l'acétonitrile s'est révélée particulièrement avantageuse. Le temps de réaction, fonction de
30 la température utilisée, peut varier de 1 h à 60 h.

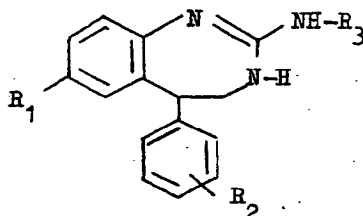
La préparation des composés de formule III est décrite dans la demande de brevet français 82.10.466.

Les composés de l'invention pour lesquels R_4 représente le groupe alcoxycarbonyle, R_1 , R_2 et R_3 ayant les significations données

3

précédemment s'obtiennent en condensant une amino-2 phényl-5 benzo-diazépine-1,3 de formule générale V.

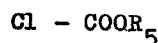
5



V

avec un chloroformiate d'alcyle de formule VI

10



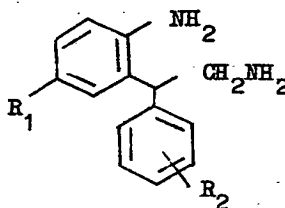
VI

dans laquelle R_5 est un groupe alcyle. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la soude diluée, la potasse diluée ou un carbonate alcalin.

Les composés de l'invention pour lesquels R_4 est le groupe cyano et R_3 est l'hydrogène (formule X) s'obtiennent selon la suite de réactions ci-dessous, dans lesquelles R_1 et R_2 ont les significations données précédemment :

- une diamine de formule VII dont la préparation est décrite dans la demande de brevet précédemment citée

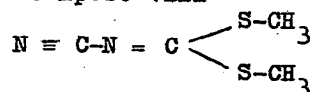
20



VII

25

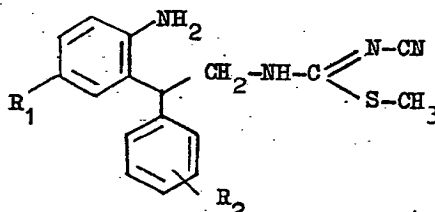
est condensée avec le composé VIII



VIII

pour donner l'intermédiaire IX

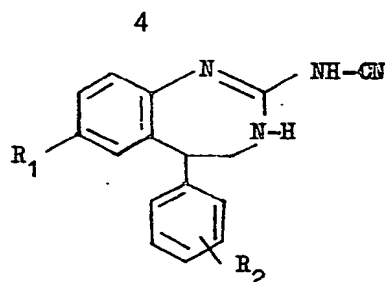
30



IX

35

- IX est cyclisé en X par chauffage dans un solvant de haut point d'ébullition :



5

Les composés de l'invention représentés par la formule I exercent une action sur le système nerveux central, ce qui les rend utiles en médecine humaine dans le traitement des états dépressifs et des troubles psychiques. Cette activité modificatrice de l'humeur peut être déterminée par des tests normalisés comme l'inhibition du ptosis à la réserpine.

On provoque le ptosis chez la souris SWISS par injection I.P. de 5 mg/kg de réserpine. Ce ptosis est coté selon B. RUBIN et Coll. [J. Pharmacol. Exp. Thérap. 120, 125 (1957)] 1 h 30 plus tard. Les composés sont donnés oralement, en même temps que l'injection de réserpine. Les doses efficaces 50 (DE 50) obtenues pour quelques produits de l'invention et celles obtenues pour une substance étalon comme l'amitriptyline [chlorhydrate de (diméthylamino-3 propylidène)-5 dibenzo [a,d] cycloheptadiène-1,4] sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

Produits	Ptosis à la réserpine DE 50 (mg/kg/P.O)
AMITRIPTYLINE	10
Exemple 1	18
Exemple 3	10
Exemple 4	11
Exemple 8	3
Exemple 48	13

Les doses léthales 50 (DL 50) déterminées par voie orale sur la souris SWISS sont données dans le tableau II.

TABLEAU II

Produits	DL 50 P.O. (mg/kg)
AMITRIPTYLINE	150
Exemple 1	600
Exemple 3	330
Exemple 4	1 200
Exemple 8	2 400
Exemple 48	> 3 200

La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments, et notamment de médicaments anti-dépresseurs. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules ou par 5 voie rectale sous forme de suppositoires. Le principe actif est associé à divers excipients pharmaceutiquement compatibles. Les posologies journalières peuvent varier de 10 à 200 mg selon la gravité de l'affection traitée.

On donne ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif quelques 10 formulations pharmaceutiques :

- Composition d'un comprimé de 100 mg éventuellement enrobé :

	. principe actif.....	5	mg
	. lactose.....	41	mg
	. amidon de blé.....	41	mg
15	. gélatine.....	2	mg
	. acide alginique.....	5	mg
	. talc.....	5	mg
	. stéarate de magnésium.....	1	mg

- Composition d'une gélule :

20	. principe actif.....	10	mg
	. lactose.....	32	mg
	. amidon de blé.....	25	mg
	. talc.....	2,5	mg
	. stéarate de magnésium.....	0,5	mg

25 Il est donné ci-après des exemples illustrant l'invention à titre nullement limitatif.

Exemple 1.

Amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 95,6 g (241,2 m.moles) de iodhydrate de méthylthio-2 30 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 1250 cm³ d'éthanol et de 970 cm³ d'ammoniaque à 34 % est porté à reflux. Toutes les 4 heures environ un barbotage d'ammoniac est effectué jusqu'à saturation du milieu réactionnel. La réaction est poursuivie jusqu'à cessation du dégagement de méthane-thiol (environ 30 heures). Après refroidissement 35 un insoluble est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par 500 cm³ d'eau puis alcalinisé très fortement par de la potasse en pastilles. Le mélange est agité pendant 1 heure avec 200 cm³ d'éther. Le précipité d' amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 est filtré, lavé à l'eau et séché. Il est dissous dans de

l'éthanol et traité par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 10 N. Le mélange est évaporé à sec et le chlorhydrate d'amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 obtenu purifié par recristallisation dans un mélange acétone-éthanol. Rdt : 42,3 g (64 %), F = 215-217°C.

5 I.R. (KBr) : $\bar{\nu}$ (C = N⁺) : 1680 cm⁻¹.

R.M.N. (D.M.S.O. d₆ + D₂O) δ = 3,7-4,1 (massif complexe, 2H) ; 4,4-4,7 (massif complexe, 1H) ; 7,0-7,7 (multiplet, 9H).

Analyse centésimale C₁₅H₁₆ClN₃ M = 273,76

	C %	H %	Cl %	N %
10 Calculé	65,80	5,89	12,95	15,35
Trouvé	65,94	5,98	12,84	15,18

Les produits décrits dans les exemples 2 à 10 sont obtenus en opérant dans les conditions de l'exemple 1.

Exemple 2.

15 Amino-2 chloro-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 166-168°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C₁₅H₁₅Cl₂N₃ M = 308,20

	C %	H %	Cl %	N %
20 Calculé	58,45	4,91	23,01	13,63
Trouvé	58,44	4,95	22,99	13,64

Exemple 3.

25 Amino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 162-163°C (acétone-isopropanol)

Analyse centésimale C₁₆H₁₈ClN₃ M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
30 Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,90	6,40	12,30	14,61

Exemple 4.

35 Amino-2 (chloro-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 163-166°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C₁₅H₁₅Cl₂N₃ M = 308,20

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,45	4,91	23,01	13,63

7

	C %	H %	Cl %	N %
Trouvé	58,60	4,93	22,90	13,61

Exemple 5.

Amino-2 (méthoxy-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,
 5 hémi-oxalate

La base est préparée en opérant selon l'exemple 1 à partir de l'iodhydrate de (méthoxy-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. L'hémi-oxalate est obtenu par addition d'une solution d'un demi équivalent d'acide oxalique dans l'acétone à une solution
 10 de cette base dans l'acétone. F = 248-249°C (eau-éthanol).

Analyse centésimale $C_{17}H_{18}N_3O_3$ M = 312,33

	C %	H %	N %
Calculé	65,37	5,81	13,46
Trouvé	65,06	6,03	13,29

15 Exemple 6.

Amino-2 méthyl-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de méthyl-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 159-161°C (isopropanol-éther
 20 diisopropylique).

Analyse centésimale $C_{16}H_{18}ClN_3$ M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,68	6,13	12,26	14,66

25 Exemple 7.

Amino-2 (méthyl-3 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 137-139°C (acétone-éthanol).

30 Analyse centésimale $C_{16}H_{18}ClN_3$ M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,66	6,57	12,36	14,46

Exemple 8.

35 Amino-2 méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 F = 202-203°C (isopropanol-éther diisopropylique).

8

Analyse centésimale $C_{17}H_{20}ClN_3$ $M = 301,81$

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,66	6,68	11,75	13,93
Trouvé	67,65	6,55	11,74	13,99

5 Exemple 9.

Amino-2 chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. $F = 172-174^{\circ}C$ (isopropanol-éther diisopropylique).

10

Analyse centésimale $C_{16}H_{17}Cl_2N_3$ $M = 322,23$.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	59,64	5,32	22,00	13,04
Trouvé	59,96	5,10	21,97	13,09

15 Exemple 10.

Amino-2 (méthyl-2 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-2 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. $F = 243-244^{\circ}C$ (isopropanol).

20

Analyse centésimale $C_{16}H_{18}ClN_3$ $M = 287,78$

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,89	6,36	12,33	14,43

Exemple 11.25 Diméthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

En opérant comme dans l'exemple 1 à partir de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 et de la diméthylamine on obtient la diméthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. L'oxalate est obtenu par addition d'un équivalent d'acide oxalique à une solution acétonique de la base. $F = 196-198^{\circ}C$ (acétone-méthanol).

30

Analyse centésimale $C_{19}H_{21}N_3O_4$ $M = 355,38$

	C %	H %	N %
Calculé	64,21	5,93	11,82
Trouvé	63,91	6,17	11,79

35

Exemple 12.

Méthylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 16,4 g d'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2

- 5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 100 cm³ d'éthanol et de 20 cm³ d'une solution éthanolique à 33 % de méthylamine est porté à reflux. Toutes les trois heures on rajoute 100 cm³ de solution éthanolique de méthylamine et ce, jusqu'à cessation du dégagement de méthane-
- 10 thiol (environ 12 heures). Le milieu réactionnel est alors concentré à sec. Le résidu est repris par de l'eau et le mélange rendu fortement alcalin par addition de potasse en pastilles puis extrait deux fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Le chlorure
- de méthylène est éliminé, et au résidu dissous dans l'éthanol on ajoute 8 cm³ d'acide chlorhydrique 10 N. Après évaporation à sec, le chlorhydrate de méthylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 est recristallisé dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique. F = 210-211°C. Rdt : 9,9 g (79 %).

15 Analyse centésimale C₁₇H₂₀ClN₃ M = 301,81.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,66	6,68	11,75	13,93
Trouvé	67,63	6,88	11,67	13,82

Exemple 13.

20 Méthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

En opérant comme dans l'exemple 12 à partir de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 on obtient après traitement la méthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 qui, après recristallisation dans un mélange hexane-acétate

25 d'éthyle fond à F = 142-144°C.

A cette base dissoute dans l'acétone, on ajoute un équivalent d'acide oxalique dissous dans l'acétone. L'oxalate formé est filtré et recristallisé dans un mélange acétone-éthanol. F = 163-165°C.

Analyse centésimale C₁₈H₁₉N₃O₄ M = 341,35.

	C %	H %	N %
Calculé	63,33	5,61	12,31
Trouvé	63,40	5,55	12,38

Exemple 14.

Benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

- 35 Un mélange de 8 g (20 m.moles) de iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 4,3 g (40 m.moles) de benzylamine et de 50 cm³ d'acétonitrile est porté à reflux, sous azote, jusqu'à cessation du dégagement de méthane-thiol (environ 7 h). Après refroidissement le milieu réactionnel est dilué à l'éther. L'iodhy-

drate de benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 précipite. Il est filtré et mis en suspension dans l'eau. Le mélange est alcalinisé par une solution de soude et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu dissous dans de l'éthanol. A cette solution on ajoute 5 cm³ d'une solution 10 N d'acide chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient le chlorhydrate de benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 qui est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Rdt : 4,9 g (67 %), F = 206-208°C.

10 Analyse centésimale $C_{22}H_{22}ClN_3$ M = 363,88

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	72,61	6,10	9,74	11,55
Trouvé	72,39	6,17	9,80	11,60

En opérant selon les conditions de l'exemple 14 on prépare les produits décrits dans les exemples 15 à 46.

Exemple 15.

(Chloro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 181-183°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{22}H_{21}Cl_2N_3$ M = 398,33.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
25 Trouvé	66,30	5,38	17,78	10,55

Exemple 16.

Benzylamino-2 chloro-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 169-170°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{22}H_{21}Cl_2N_3$ M = 398,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
35 Trouvé	66,30	5,48	17,67	10,49

Exemple 17.

Benzylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de

(méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3
F = 177-178°C (isopropanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
5 Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	72,94	6,49	9,46	11,06

Exemple 18.

Benzylamino-2 (méthoxy-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

- 10 Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthoxy-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 120-122°C (acétone).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3O$ M = 393,90

	C %	H %	Cl %	N %
15 Calculé	70,13	6,14	9,00	10,67
Trouvé	70,16	6,06	9,05	10,66

Exemple 19.

Furfurylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, héli-oxalate

- 20 Obtenu par condensation de la furfurylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 220-222°C (éthanol-diméthylformamide).

Analyse centésimale $C_{21}H_{20}N_3O_3$ M = 362,39

	C %	H %	N %
25 Calculé	69,60	5,56	11,59
Trouvé	69,30	5,99	11,44

Exemple 20.

Benzylamino-2 (chloro-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

- 30 Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 164-166°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale $C_{22}H_{21}ClN_3$ M = 398,33

	C %	H %	Cl %	N %
35 Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
Trouvé	66,22	5,53	17,66	10,49

Exemple 21.

(Chloro-4 benzylamino)-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate.

Obtenu par condensation de la chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 202-203°C (isopropanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale $C_{23}H_{23}ClN_3$ M = 412,34

5		C %	H %	Cl %	N %
	Calculé	67,00	5,62	17,20	10,19
	Trouvé	66,96	5,59	17,26	10,19

Exemple 22.

(Méthyl-3 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,

10 chlorhydrate.

Obtenu par condensation de la méthyl-3 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

F = 145-146°C (acétone-isopropanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

15		C %	H %	Cl %	N %
	Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
	Trouvé	72,99	6,45	9,48	11,06

Exemple 23.

(Méthoxy-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3

20 chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthoxy-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 202-204°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3O$ M = 393,90

25		C %	H %	Cl %	N %
	Calculé	70,13	6,14	9,00	10,67
	Trouvé	70,16	6,06	9,04	10,59

Exemple 24.

(Méthyl-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,

30 chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthyl-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, F = 176-178°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

35		C %	H %	Cl %	N %
	Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
	Trouvé	73,16	6,10	9,50	11,30

Exemple 25.

Benzylamino-2 méthyl-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,

chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de méthyl-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 153-155°C (acétone-isopropanol).

5 Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,10	6,20	9,41	11,22

Exemple 26.

10 (Méthyl-2 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthyl-2 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 131-133°C (acétone-éther diisopropylique).

15 Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,10	6,16	9,39	11,26

Exemple 27.

20 Benzylamino-2 (méthyl-3 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 159-161°C (acétone-éthanol).

25 Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,98	11,12
Trouvé	73,05	6,45	9,40	11,06

Exemple 28.

30 Benzylamino-2 (méthyl-2 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-2 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 163-164°C (isopropanol-éther diisopropylique)

35 Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	72,90	6,60	9,40	11,08

Exemple 29.

(Diméthyl-2,3 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthyl-2,3 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

5 F = 207-209°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{24}H_{26}ClN_3$ M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,60	6,69	9,06	10,69

10 Exemple 30.

(Diméthyl-2,6 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthyl-2,6 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

15 F = 165-169°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{24}H_{26}ClN_3$ M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,44	6,88	9,04	10,69

20 Exemple 31.

Benzylamino-2 chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 184-186°C (éthanol).

25

Analyse centésimale $C_{23}H_{23}ClN_3$ M = 412,35

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,00	5,62	17,20	10,19
Trouvé	67,06	5,88	16,89	10,23

30 Exemple 32.

Benzylamino-2 méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

35 F = 204-205°C (isopropanol-éther diisopropylique)

Analyse centésimale $C_{24}H_{26}ClN_3$ M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,77	6,70	8,98	10,63

Exemple 33.

Phényl-5 (pyridyl-2 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-2 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

F = 253-255°C (éthanol-diméthylformamide).

Analyse centésimale $C_{21}H_{22}Cl_2N_4$ M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
10 Trouvé	62,86	5,66	17,56	13,96

Exemple 34.

Phényl-5 (pyridyl-3 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate.

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-3 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 210-212°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{21}H_{22}Cl_2N_4$ M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
20 Trouvé	62,90	5,55	17,62	14,03

Exemple 35.

Phényl-5 (pyridyl-4 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-4 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 251-253°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{21}H_{22}Cl_2N_4$ M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
30 Trouvé	62,89	5,60	17,63	13,98

Exemple 36.

(Nitro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

Obtenu par condensation de la nitro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 160-162°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{26}H_{22}N_4O_6$ M = 462,45

	C %	H %	N %
Calculé	62,33	4,80	12,09

16

	C %	H %	N %
Trouvé	62,38	4,86	12,13

Exemple 37.

(Amino-3 chloro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodia-
zépine-1,3 maléate

5

Obtenu par condensation de l'amino-3 chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 166-168°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale $C_{26}H_{25}ClN_4O$ M = 492,95

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	63,35	5,11	7,19	11,37
Trouvé	63,21	5,15	7,22	11,23

10

Exemple 38.

(Amino-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,
dichlorhydrate

15

Obtenu par condensation de l'amino-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 188-190°C (éthanol-éther).

Exemple 39.

20 Cyclopentylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 ,
chlorhydrate

Obtenu par condensation de la cyclopentylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 181-183°C (acétone-éthanol).

25 Analyse centésimale $C_{20}H_{24}ClN_3$ M = 341,87

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	70,26	7,07	10,37	12,29
Trouvé	70,08	7,08	10,46	12,36

Exemple 40.

30 /((Diméthylamino-3 propyl) amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodia-
zépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-3 propylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 185-187°C (acétone-éthanol).

35 Analyse centésimale $C_{20}H_{28}Cl_2N_4$ M = 395,36

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	60,74	7,14	17,93	14,17
Trouvé	60,48	7,47	17,86	14,15

Exemple 41.

Chloro-7 /((diméthylamino-3 propyl)amino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dioxalate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-3 propylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 186-188°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{24}H_{29}ClN_4O_8$ M = 536,96

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	53,68	5,44	6,60	10,43
Trouvé	53,26	5,66	6,61	10,37

Exemple 42.

/((Diméthylamino-2 éthyl)amino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-2 éthylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

F = 223-225°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{19}H_{26}Cl_2N_4$ M = 381,34

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	59,84	6,87	18,60	14,70
Trouvé	59,50	7,35	18,48	14,70

Exemple 43.

Phénéthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la phényl-2 éthylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 164-166°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{24}ClN_3$ M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,06	6,44	9,40	11,06

Exemple 44.

(Méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate, hydrate

Obtenu par condensation de la N-méthylpipérazine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 193-194°C (éthanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale $C_{20}H_{27}Cl_2N_4O$ M = 410,36

	C %	H %	Cl %	N %	O %
Calculé	58,53	6,63	17,28	13,65	3,90
Trouvé	58,23	6,84	17,23	13,52	4,04

Exemple 45.

/ (Éthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthylamino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-2 éthyl-1 pyrrolidine et de
5 l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 242-245°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{22}H_{30}Cl_2N_4$ M = 421,40

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,70	7,18	16,83	13,30
10 Trouvé	62,85	7,13	16,83	13,26

Exemple 46.

/ (Hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3

Obtenu par condensation de l'amino-2 phényl-1 éthanol et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.
15 F = 174-176°C (éthanol).

Analyse centésimale $C_{23}H_{23}N_3O$ M = 357,43

	C %	H %	N %
Calculé	77,28	6,48	11,76
20 Trouvé	77,36	6,43	11,86

Exemple 47.

(Diméthyl-2,2 hydrazino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 25 g (63 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5
25 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 56,8 g (950 m.moles) de diméthyl-1,1 hydrazine et de 300 cm³ de N,N-diméthylformamide est porté 40 h à 60°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé fortement par de la potasse en pastilles et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après élimination
30 du solvant on recueille la (diméthyl-2,2 hydrazino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 que l'on transforme en son chlorhydrate selon la technique habituelle. F = 160-162°C (éthanol-acétate d'éthyle).

35 Analyse centésimale $C_{17}H_{21}ClN_4$ M = 316,83

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	64,45	6,68	11,19	17,69
Trouvé	64,55	6,60	11,19	17,60

Exemple 48.

/[(Phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2] carbamate d'éthyle

- A une suspension de 8,3 g (35 m.moles) d' amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 dans un mélange de 50 cm³ d'eau et de 50 g de glace pilée on ajoute goutte à goutte 1,95 g (18 m.moles) de chloro-
 5 formiate d'éthyle puis un mélange de 50 cm³ d'eau et de 50 g de glace pilée. On ajoute alors simultanément 1,95 g (18 m. moles) de chloroformiate d'éthyle et une solution de 1,5 g (37,5 m.moles) de soude dans 10 cm³ d'eau. On laisse revenir à température ambiante et agite encore 1 heure. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Il
 10 est purifié par recristallisation dans l'éthanol. F = 209-211°C.
 Rdt : 4,9 g (39 %). I.R : $\bar{\nu}$ (C = O) = 1680 cm⁻¹.

Analyse centésimale C₁₈H₁₉N₃O₂ M = 309,35.

	C %	H %	N %
Calculé	69,88	6,19	13,58
15 Trouvé	69,98	5,96	13,54

Exemple 49.

/[(Phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2] cyanamide

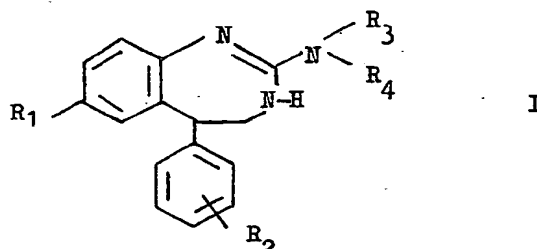
- Une solution de 25,4 g (120 m.moles) d' (amino-2 phényl)-2 phényl-2 éthylamine dans 120 cm³ d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une
 20 solution de 17,5 g (120 m. moles) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 100 cm³ d'éthanol. On continue l'agitation 1 h à température ambiante et laisse une nuit au repos. Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'éthanol et séché. Il est mis en solution dans 200 cm³ de N,N-diméthylformamide. La solution est portée à reflux
 25 pendant 30 heures puis évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans un mélange méthanol-N,N-diméthylformamide. La /[(phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2] cyanamide fond à F = 261-263°C. Rdt : 14,8 g (47 %).
 I.R. : $\bar{\nu}$ (C \equiv N) = 2160 cm⁻¹.

30 Analyse centésimale C₁₆H₁₄N₄ M = 262,30

	C %	H %	N %
Calculé	73,26	5,38	21,36
Trouvé	73,32	5,25	21,44

REVENDECATIONS

1. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 caractérisées par la formule I

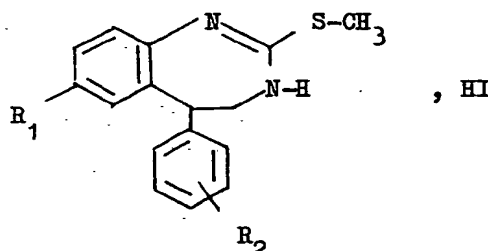


dans laquelle R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R_2 pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique ; R_3 est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R_4 est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbone ou cyano, ou bien R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. Lorsque R_4 est le groupe cyano, R_3 ne peut être que l'hydrogène.

2. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 selon la revendication 1 caractérisées en ce que R_4 est un groupe alcoxycarbone.

3. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 selon la revendication 1 caractérisées en ce que R_3 et R_4 sont l'hydrogène.

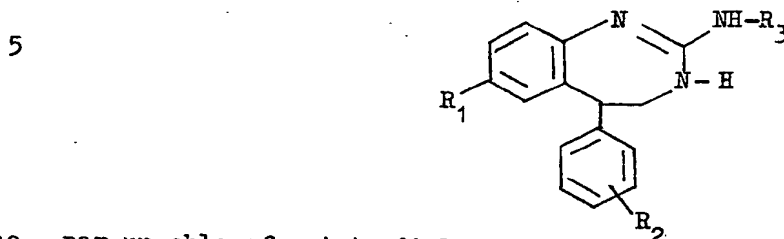
4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 à l'exclusion de ceux pour lesquels R_4 représente un groupe alcoxycarbone ou cyano caractérisé en ce que l'on condense une benzodiazépine de formule



avec une amine R_3-NH-R_4 , les substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ayant les significations données précédemment.

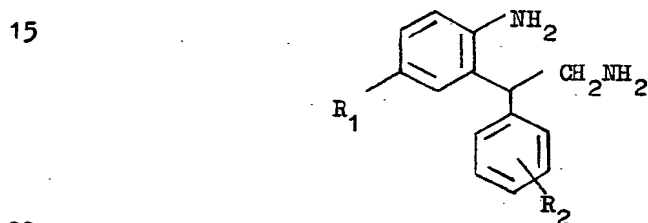
5. Procédé de préparation des composés selon la revendication

1, dans la formule I desquels R_4 est exclusivement le groupe alcoxy-carbonyle caractérisé en ce que l'on traite une amino-2 benzodiazépine-1,3 de formule



10 par un chloroformiate d'alcoyle.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans la formule I desquels R_4 est exclusivement le groupe cyano et R_3 est l'hydrogène caractérisé en ce que l'on condense une diamine de formule

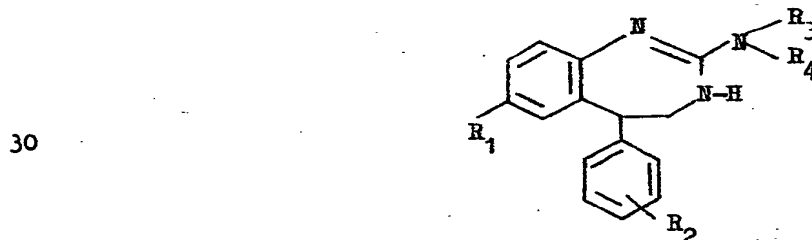


20

avec le dérivé de formule N = C - N = C $\begin{matrix} \text{S} - \text{CH}_3 \\ \text{S} - \text{CH}_3 \end{matrix}$

et cyclisation de l'intermédiaire obtenu par chauffage dans un solvant de haut point d'ébullition.

25 7. Médicaments contenant comme principe actif une amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 caractérisée par la formule



35 dans laquelle R_1 et R_2 sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R_2 pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique ; R_3 est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R_4 est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxy-carbonyle ou cyano, ou bien R_3 et R_4 forment avec l'atome d'azote

adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement

5 acceptables.

THIS PAGE BLANK (USPTO)